

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Xavier POISSON

Né le 10 février 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

196

A propos de l'utilisation de la
BENZTHIAZIDE
dans le traitement de **29** cas d'œdèmes
d'origine cardiaque

Président : M. DE GENNES, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : POISSON

Prénom : XAVIER

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

POISSON (XAVIER) — A propos de l'utilisation de la Benzthiazide dans le traitement de 29 cas d'œdèmes d'origine cardiaque. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 47 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

POISSON (XAVIER) — A propos de l'utilisation de la Benzthiazide dans le traitement de 29 cas d'œdèmes d'origine cardiaque. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 47 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

POISSON (XAVIER) — A propos de l'utilisation de la Benzthiazide dans le traitement de 29 cas d'œdèmes d'origine cardiaque. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 47 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).

POISSON (XAVIER) — A propos de l'utilisation de la Benzthiazide dans le traitement de 29 cas d'œdèmes d'origine cardiaque. — Paris, Imp. R. Foulon & Cie, 1963, in-8°, 47 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1963, N°).



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Xavier POISSON

Né le 10 février 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

196

A propos de l'utilisation de la
BENZTHIAZIDE
dans le traitement de **29** cas d'œdèmes
d'origine cardiaque

Président : M. DE GENNES, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN : Léon BINET. *Membre de l'Institut*

1^{er} ASSESSEUR : Gaston CORDIER — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.), SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Educat. phys. et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.), BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.), DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.), POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales :	
<i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.) — <i>Cochin</i> : LÉGER (L.), ABOULKER (P.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.) — <i>Pitié</i> : CORDIER (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.) — <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) — <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopéd. et traumat. (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART D'ALLAINES (F. DE)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) ..	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades) ..	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilit. (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAGNE (P.)
Cliniques médicales :	
<i>Boucicaut</i> : MILLIEZ (P.) — <i>Broussais</i> : LENÈGRE (J.) — <i>Cochin</i> : JUSTIN-BESANÇON (L.), BROUET (G.) — <i>Hôtel-Dieu</i> : BARIÉTY (M.) — <i>Lariboisière</i> : SÈZE (S. DE) — <i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) — <i>Saint-Antoine</i> : KOURILSKY (R.).	
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. DE)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales :	
<i>Baudelocque</i> : LACOMME (M.) — <i>Foch</i> (Suresnes) :	MERGER (R.).
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Sémiologie médicale	DOMART (A.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Médecine	BOUR (H.), LHERMITTE (F.), PEQUIGNOT (H.)
------------------	--

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie :

MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.);
GILLOT (C.); OLIVIER (G.), *pr. s. ch.*

Anatomie pathologique :

Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.), *pr. s. ch.* ; MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *m. conf.* ; NEZELOFF (Ch.) ; ORCEL (L.) ; PAILLAS (J.).

Anesthésiologie :

MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie :

MM. BARBIER (P.), *pr. s. ch.* ; CHRISTOL (D.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale :

MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.* ; BOURILLON (R.); CARTIER (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); KRUH (J.); JEROME (H.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Carcinologie :

MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Dermato-Syphiligraphie :

MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.).

Electro-Radiologie :

M. LEDOUX-LEBARD (G.).

Hématologie :

MM. BESSIS (M.); BILSKY-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie :

MM. COUJARD (R.), *pr. s. ch.* ; MAROIS (M.); RACADOT (J.).

Hydrologie :

MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène :

MM. BOYER (J.), *pr. s. ch.* ; BLANCHER (G.); Mme CORRE-HURST (L.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses :

MM. BASTIN (R.), *pr. s. ch.* ; DUPONT (V.).

Médecine légale :

MM. FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISET (B.).

Neurologie : M. LAPRESLE (J.).

Obstétrique :

MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LEVY (J.); MORIN (P.); MUSSET (R.); ROBESY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophthalmologie :

MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie :

MM. JUDET (R.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-rhino-Laryngologie :

MM. DEBAN (J.); PIALOUX (P.).

Parasitologie :

MM. GOLVAN (Y.); LAPIERRE (J.).

Pathologie chirurgicale :

MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DUBOST (Ch.); DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); ROBERT (H.); THOMERET (G.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.).

Pathologie expérimentale :

MM. BENHAMOU (J.-P.); BERTHAUX (P.); BOVIN (P.); CROSNIER (J.); HARTMANN (L.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); RICHTER (G.).

Pathologie médicale :

MM. AUSSANNAIRE (M.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRICAIRE (H.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGÉ (A.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAROCHE (Cl.); LESOBRE (R.); LÉVÊQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NICK (J.); ROYER (P.); TOURNEUR (R.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture :

MM. LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); MANDE (R.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.).

Pharmacologie :

MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie :

MM. BARRES (G.); DEJOURS (P.),
pr. s. ch.; DURAND (J.); GIRARD *m.*
conf.; HUGELIN (A.); SCHERRER (J.).

Physique médicale :

MM. CHANTEUR (J.); GOUGEROT (L.),
m. conf., *pr. s. ch.*; GREMY (F.), *m.*
conf.; MILHAUD (G.); PELLERIN (P.);
ROUCAYROL (J.-Cl.); TUBIANA (M.),
m. conf.

Pneumo-phthisiologie :

MM. KREIS (B.); MEYER (A.);
RENAULT (P.).

Psychiatrie : M. PICHOT (P.).

Psychiatrie infantile :

MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.);
FLAVIGNY (H.).

Rhumatologie : M. DELBARRE (F.).
pr. s. ch.

Stomatologie :

MM. CERNEA (P.); Mme CHAPUT
(A.), *m. c. agr.*; M. GRELLET (M.).

Thérapeutique :

MM. CHASSAGNE (P.); MARCHE (J.).

Urologie :

MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.);
QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : VERNE (J.-M.).

Clinique médicale :

MM. PERRAULT (M.); RAMBERT (P.);
THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale :

MM. GRASSET (J.); MAYER (M.).

Clinique ophtalmologique :

MM. DESVIGNES (P.); OFFRET (G.).

Clinique pédiatrique et puériculture :

M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie M. HAUDUIROY (P.), *prof. sans chaire*

Pathologie chirurgicale M. RUDLER (J.), *prof. sans chaire*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque,
Conservateur du Musée d'Histoire de la
Médecine

M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs

Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.),
QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaire

Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlle LAURENT (H.)

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres
à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MA FEMME

A MES PARENTS

*Toute ma reconnaissance pour l'aide
qu'ils m'ont apportée pendant mes
études.*

A MES FRÈRES ET SŒUR

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DE GENNES

Professeur de la chaire de Propédeutique (Broussais)

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.*

A TOUS NOS MAITRES
DANS LES HOPITAUX

*En hommage respectueux.
En témoignage de notre fidèle attachement
et de notre profonde reconnaissance
pour leur enseignement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CRAMER
Chef de Service de Médecine au Centre hospitalier du Havre

*Qui nous a permis de faire ce travail
dans son Service.*

A TOUS NOS MAITRES
DU CENTRE HOSPITALIER DU HAVRE

A MONSIEUR CLARENS

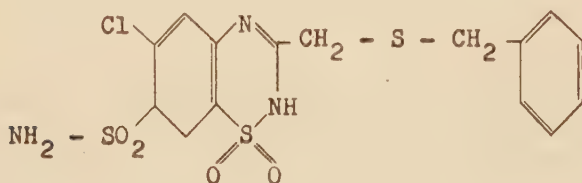
*Qui a bien voulu nous inspirer ce
travail.*

INTRODUCTION

Une médication spécifique des insuffisances cardiaques et notamment des insuffisances cardiaques œdémateuses étant à l'heure actuelle pratiquement inexistante, c'est en fait à des thérapeutiques symptomatiques que l'on a le plus souvent recours.

Parmi celles-ci les diurétiques, associés ou non aux digitamiques, tiennent une place prépondérante.

C'est dans cet esprit que nous étudierons l'action du (phényl-3, thia-2, propyl)-3 chloro-6 dioxo-1, 1 sulfamoyl-7 benzothiadiazine-1, 2, 4. Communément dénommé « *Benzthiazide* », dont la formule développée s'écrit :



ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE

Nous ne ferons que rappeler sommairement le mécanisme physio-pathologique de la formation des œdèmes cardiaques pour nous étendre plus longuement sur la physiologie de la diurèse.

Plusieurs mécanismes peuvent être retenus pour expliquer les rétentions hydro-salines :

1° *L'augmentation de la pression veineuse* (insuffisance cardiaque droite) qui entraîne une fuite des liquides vers les tissus.

2° Cependant ce mécanisme n'est pas le seul en jeu et la *rétention du sodium* semble une condition nécessaire pour que l'œdème cardiaque apparaisse; en effet, on peut constater des pressions veineuses augmentées sans œdème.

De nombreuses théories ont cherché à expliquer les raisons de cette rétention sodée, mais ce point demeure encore obscur.

3° Il faut encore retenir l'existence d'une *vaso-dilatation périphérique* qui entraîne une augmentation de la perméabilité capillaire, donc une fuite des protéines vers les liquides interstitiels.

Cette fuite des protéines entraîne une diminution de la pression osmotique colloïdale du plasma, d'où un passage de liquide vers les tissus.

Etant donné ces trois étiologies, une chimiothérapie provoquant :

- une fuite du sodium;
- une fuite de l'eau;
- une diminution de la pression veineuse;

serait à la base de la thérapeutique symptomatique des œdèmes d'origine cardiaque.

L'excrétion du sodium et de l'eau se faisant essentiellement au niveau des néphrons, c'est en considérant la physiologie de ces derniers qu'il semble possible de trouver un produit satisfaisant.

Diverses théories ont été avancées pour essayer d'expliquer la sécrétion urinaire; toutes sont construites à partir de constatations biologiques ou expérimentales. Parmi celles-ci, on peut citer :

- les comparaisons entre volumes de sang et d'urine ayant traversé le rein en vingt-quatre heures;
- les comparaisons de la composition physico-chimique du sang et de l'urine à leurs différents stades qui permettent de noter des différences importantes entre les concentrations des principaux constituants.

Nous ne retiendrons pas :

1) *La théorie de la filtration élective* par les capsules et les tubuli (théorie de BOROMANN et HEIDENHAIN); en effet, cette hypothèse a cédé le pas à

2) *La théorie de la filtration-résorption* (LUDWIG, revue par TAMMANN, GUSHNY et STARLING) qui est presque unanimement admise de nos jours et selon laquelle la formation de l'urine s'effectue en deux temps :

- dans le glomérule, s'opèrent les ultra-filtrations sous pression;
- dans les tubuli, s'opère une résorption d'une proportion considérable de l'eau filtrée, ainsi que de certains cristalloïdes.

A) FONCTION GLOMERULAIRE

La structure de la membrane glomérulaire est telle :

- grande surface vasculaire dans le glomérule;
- pression sanguine élevée;
- faible épaisseur;

qu'elle présente toutes les qualités pour fonctionner comme une membrane perméable aux petites molécules et non aux grosses (le seuil semble se situer à un poids moléculaire de 70.000).

Cette théorie a été confirmée par l'analyse de l'ultra-filtrat glomérulaire effectuée à la suite de micro-ponctions des glomérules chez le cobaye ou chez le rat. Elle montre que cette urine primitive contient toutes les substances cristalloïdes du plasma dans les mêmes proportions et à la même concentration; elle est isotonique avec le plasma sanguin débarrassé de ses colloïdes.

B) FONCTIONS TUBULAIRES

a) RÉABSORPTION TUBULAIRE

Puisque la concentration des sels est égale dans le sang et dans l'ultra-filtrat et que, d'autre part, une très forte quantité d'eau est résorbée, il faut qu'une proportion importante de sels soit réabsorbée, sinon ces derniers seraient plus concentrés dans l'urine que dans le sang, ce qui n'est pas le cas.

Une réabsorption passive se fait au niveau du tube proximal et intéresse :

- le chlorure de sodium (+ eau);
- le bicarbonate de sodium;
- les ions Na^+ et Cl^- ;
- l'ion K^+ (en totalité);
- le glucose (en totalité);
- la presque totalité des phosphates et des amino-acides.

L'eau nécessaire à leur dilution est entraînée et réabsorbée passivement (environ 60 à 80 % de l'eau filtrée par le glomérule).

Une réabsorption active due au travail des cellules tubulaires se fait dans le tube distal. Elle intéresse le reste de l'eau et du sodium, mais ceci indépendamment l'un de l'autre. Elle semble placée sous l'influence de l'hormone hypophysaire anti-diurétique et permet à l'organisme de concentrer ou de diluer à volonté les urines.

b) EXCRÉTION TUBULAIRE

Phénomène cellulaire actif, elle porte le plus souvent sur des substances étrangères à l'organisme.

c) SÉCRÉTION TUBULAIRE

Très importante physiologiquement; les cellules du tubule peuvent en effet synthétiser certaines substances et les déverser soit dans le torrent sanguin, soit dans le liquide tubulaire. Ainsi la cellule rénale désamine certains acides aminés du plasma et sécrète de l'ammoniaque, ammoniogène qui joue un rôle important dans la conservation de l'ion sodium.

C) REGULATION DE LA SECRETION URINAIRE

Plusieurs facteurs peuvent être retenus :

a) Hypophyse :

- *Lobe antérieur*, hormone diurétique.
- *Lobe postérieur*, hormone anti-diurétique.

b) Cortico-surrénale :

- *Désoxycorticostérone*, accroissant l'absorption des ions sodium et chlore par le tubule; donc de l'eau.
- *Aldostérone*, favorisant la rétention de l'ion sodium par l'organisme.
- Enfin, *cortisone* et ses dérivés.

c) Thyroïde :

- La *thyroxine* ayant une certaine action diurétique.

Enfin, nous citerons :

d) *Les glandes sexuelles.*

e) *Les facteurs nerveux.*

* *

Ce rappel physiologique montre que nous disposons, par conséquent, de plusieurs possibilités pour accroître la diurèse. Nous les classerons en deux grandes catégories :

I. — DIURETIQUES A ACTION EXTRA-RENALE

a) A ACTION MÉCANIQUE

1) *Accélérateurs de la circulation* et par conséquent de la filtration glomérulaire (analeptiques, digitaline, scille, strophanthus) ; ce qui nous montre toute l'importance de la digitaline, chez ces malades, par son action double.

2) *Modificateurs de la composition des liquides de l'organisme :*

- soit en augmentant l'apport hydrique ;
- soit en modifiant le taux des protides plasmatiques ;
- soit en diminuant l'apport électrolytique (régime désodé) ;
- soit par résines échangeuses d'ions à la surface desquelles vient se fixer un ion du milieu, d'où libération d'un ion qu'elles contenaient.

Seules sont utilisées les résines acides, mais leur action est irrégulière et difficilement contrôlable.

b) AGISSANT SUR LE MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA DIURÈSE

Action sur le mécanisme humoral :

- 1) *En augmentant l'hormone diurétique hypophysaire.*

2) *En bloquant :*

- soit l'hormone antidiurétique;
- soit la désoxycorticostérone ou l'aldostérone.

3) *En administrant :*

- soit de l'extrait thyroïdien;
- soit de l'œstradiol.

Action sur le mécanisme nerveux :

L'excitation du système nerveux sympathique provoque de la polyurie, de même que l'inhibition du para-sympathique.

II. — DIURETIQUES A ACTION RENALE

Ils peuvent agir aux deux étages du néphron :

- soit par une action compétitive;
- soit par une action toxique;
- soit par une action inhibitrice.

a) ACTION COMPÉTITIVE

Nous reviendrons ici sur le rôle de l'*aldostérone*. En effet, nous avons vu que l'on pouvait augmenter la diurèse en diminuant le taux de ce dernier dans la circulation sanguine.

Mais il existe une autre méthode beaucoup plus pratique, il a été constaté que des produits, de structure voisine de celle de l'aldostérone : les *spiro lactones*, agissent de façon compétitive vis-à-vis de celui-ci. Ces corps se fixent en effet sur certains éléments fonctionnels du tube urinifère, et provoquent ainsi une diurèse sodique importante sans modification de la kaliémie. Cependant, pour certains auteurs, cette action n'aurait que peu d'intérêt car, dès l'arrêt de l'administration des spiro lactones, ou assisterait à une augmentation brutale de la natrémie : l'aldostérone pouvant à nouveau jouer son rôle.

b) ACTION TOXIQUE

Nous ne parlerons de ces corps que pour citer les diurétiques mercuriels qui entraînent, au niveau du tubule, un blo-

cage de la réabsorption des électrolytes. Ils agissent en provoquant, en quelque sorte, le premier stade d'une discrète néphrite toxique mercurielle. Ces produits déclenchent une diurèse abondante, riche en électrolytes, mais d'assez courte durée. Par ailleurs, cette action diurétique s'accompagne de nombreux incidents :

1) Possibilité de collapsus cardio-vasculaires.

2) Toxicité du mercure pouvant se traduire par :

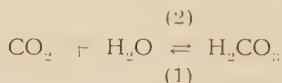
- escarres;
- purpura;
- vomissements;
- rectite.

3) Enfin, possibilité d'une déperdition excessive d'électrolytes entraînant une alcalose par hypochlorémie.

c) ACTION INHIBITRICE

Ce troisième mode d'action nous oblige à pénétrer plus avant dans le mécanisme de la diurèse. Il nous faut étudier ici le rôle de l'*anhydrase carbonique*.

On sait que cette protéine, découverte en 1932 par WELDRUM et ROUGHTON, peut catalyser la réaction réversible d'hydratation de l'anhydride carbonique :



Au niveau du rein, cette réaction se fait dans le sens (1) ; or, d'autre part, nous savons que H_2CO_3 n'existe, dans le tube urinifère, que sous sa forme ionique CO_3H^- :



Il en est de même pour le chlorure de sodium et le phosphate disodique :

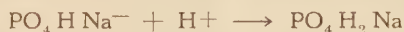


Nous avons donc la formation de carbonate monosodique, encore nommé bicarbonate de sodium :



qui sera réabsorbé (reconstitution de la réserve alcaline).

Quant aux ions H^+ , ils vont se fixer d'une part sur les ions phosphate monoacide pour donner des phosphates diacides de sodium, d'autre part sur les ions chlore, d'où acide chlorhydrique; celui-ci réagit simultanément sur l'ammoniac présent (déchets azotés) en donnant du chlorure d'ammonium :



Ces deux sels, phosphate diacide de sodium et chlorure d'ammonium, se retrouvent entièrement dans les urines définitives.

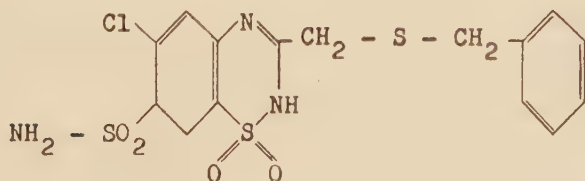
Nous voyons donc le rôle fondamental de l'anhydrase carbonique qui permet la libération d'ions H^+ , donc la réabsorption du sodium.

Or plusieurs inhibiteurs de cette protéine sont connus :

— Les uns n'agissent qu'à forte dose et sont, par suite, inutilisables. Citons : l'acide cyanhydrique, l'hydrogène sulfuré, l'oxyde de carbone, certains cations tels Au^{+++} , Zn^{++} , Hg^{++} et certains anions tel l'anion thiocyanate SCN^- .

— D'autres semblent véritablement spécifiques, ce sont des sulfamides exemptes de substitution sur les hydrogènes de la fonction sulfamide : SO_2NH_2 .

C'est précisément le cas du *Benzthiazide*, comme nous le montre sa formule :



ÉTUDE PHARMACOLOGIQUE

Elle a été menée sur des rats et des chiens en mesurant :

- les volumes d'urine émis;
- les taux de sodium, de potassium et de chlore excrétés pendant les cinq heures qui suivaient l'administration *per os* de doses allant de 0,1 à 10 mg par kg; ceci en prenant pour référence les effets de la chlorothiazide.

« La benzthiazide se montre nettement plus puissante que l'hydrochlorothiazide sur l'élimination du sodium et du chlore, alors que l'excrétion du potassium est à peu près semblable avec les deux produits. »

Une vérification de ces faits a été réalisée en administrant la benzthiazide par voie intra-veineuse à des chiens anesthésiés (0,1 à 0,25 mg par kg suivi d'une perfusion continue). Les examens du débit rénal, de la vitesse de filtration glomérulaire et de la teneur du plasma et des urines en ions ont permis de confirmer ces résultats.

Ils ont en outre montré que les effets salidiurétiques apparaissaient dans les dix minutes qui suivaient l'injection.

Cette étude a été alors poursuivie en recherchant l'influence du produit :

- lorsqu'il est administré en fortes doses orales;
- dans son action sur les autres organes.

A) INFLUENCE
DE FORTES DOSES ORALES QUOTIDIENNES
SUR L'EQUILIBRE IONIQUE DU PLASMA

Il a été administré à des chiens des doses quotidiennes de 250, 500, 1.000 mg par kg pendant quatre semaines. Sous ce traitement, les taux plasmatiques des électrolytes sont restés dans les limites de la normale. On peut cependant noter une légère diminution de la teneur en potassium et une légère augmentation des bicarbonates. Quant à l'analyse des muscles pratiquée après autopsie, elle ne fait pas apparaître de différence sensible entre la teneur en potassium des muscles des animaux traités et celle des témoins.

B) ACTION SUR LES AUTRES ORGANES

a) ACTION SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE

Là encore, l'expérimentation est faite sur des chiens anesthésiés. L'injection intra-veineuse de 10 mg par kg ne produit qu'une diminution légère de la pression sanguine avec augmentation correspondante du rythme cardiaque. Quant à l'administration orale chez un chien non anesthésié, elle est sans effet.

b) ACTION SUR LES ORGANES ISOLÉS

Celle-ci est nulle sur des organes isolés de cobaye (concentration : 10 mg par ml). Le produit ne montre aucune propriété :

- anticholinergique;
- antihistaminique;
- spasmolytique;
- etc.

ETUDE DE LA TOXICITE

Cette étude a donné les résultats suivants :

A) TOXICITE AIGUE

Elle a été étudiée chez la souris; les résultats sont exprimés en doses léthales 50 en mg par kg :

- par voie orale, la D.L.50 est de 500 mg/kg;
- par voie intra-péritonéale, la D.L.50 est de 1.270 mg/kg;
- par voie intra-veineuse, la D.L.50 est de 450 mg/kg.

Une vérification faite chez le rat et le chien donne des résultats de même ordre.

B) TOXICITE SUBAIGUE

Cette étude, pratiquée sur les mêmes animaux de laboratoire, en administrant des doses orales quotidiennes allant jusqu'à 500 mg par kg pendant plus de quatre semaines, n'a montré que peu de troubles. Les seuls symptômes furent :

- l'apparition de sécrétions nasales et oculaires;
- une contracture abdominale;
- une légère diminution du diamètre pupillaire.

Mais il faut noter que de telles doses représentent plus de mille fois les doses thérapeutiques.

Enfin, au décours de la quatrième semaine, les examens de laboratoire qui ont été pratiqués, numération sanguine en particulier, sont normaux. Il en est de même des examens anatomo-pathologiques.

ÉTUDE CLINIQUE

Cette étude de la Benzthiazide, faite dans un Service de Médecine Générale du Centre Hospitalier du Havre, porte sur 29 malades, hommes et femmes. Ces sujets présentaient tous des œdèmes d'origine cardiaque isolés ou associés à d'autres affections. Pour chacun d'eux, nous avons appliqué le même protocole d'étude, à savoir :

1) Un bilan initial :

- clinique (notamment signes d'insuffisance cardiaque);
- para-clinique :
 - urée sanguine;
 - ionogramme;
 - électrocardiogramme;
 - bilan urinaire;
 - radio du thorax, etc.

2) Nous avons suivi l'action du traitement par :

- examen clinique;
- courbe d'urine;
- courbe pondérale.

3) Enfin, avant la sortie des malades, nous leur avons fait faire un nouvel examen électrolytique.

Au début de nos essais, nous avons, comme il nous l'avait été conseillé, adopté une posologie de 50 mg par jour, trois jours par semaine, en une seule prise le matin.

En fait, rapidement nous nous sommes aperçu que la benzthiazide donnée à une telle dose était parfaitement inefficace.

C'est pourquoi nous n'avons pu retenir 11 de nos observations ayant dû, devant ces échecs, utiliser d'autres diurétiques.

En approfondissant alors l'étude pharmacologique, nous avons pu constater que la benzthiazide avait une toxicité faible et pouvait, par conséquent, être prescrite à des doses nettement plus élevées.

Nous avons donc repris ce travail, en prescrivant d'abord 100 mg par jour quatre jours par semaine. Puis, cette dose n'ayant provoqué aucun trouble et, en particulier, aucune perturbation électrolytique, nous avons adopté une posologie d'attaque de 150 mg par jour (chez certains même 200 mg) pendant six jours, suivie d'un traitement d'entretien de 150 mg par jour trois jours par semaine.

* *

Il nous faut maintenant décrire chaque cas individuellement; nous nous excusons par avance de cette énumération un peu fastidieuse mais nécessaire à notre étude.

— I —

Nous envisagerons tout d'abord un premier groupe de malades ayant tous reçu une dose quotidienne de 100 mg; tous ayant par ailleurs un régime désodé.

• OBS. N° 1 : Monsieur L... Jean-Louis, soixante-dix-sept ans

Entré dans le Service pour œdèmes importants des membres inférieurs avec réaction au niveau des deux bases pulmonaires et cardiomégalie. Ce malade présentait en outre un néo de la prostate traité par distilbène *. Son urée était à 0,40 g, son ionogramme normal et son électrocardiogramme montrait une légère surcharge ventriculaire droite.

Traitement :

— Digitaline : 10 gouttes par jour, cinq jours par semaine.

- Benzthiade : 100 mg par jour, quatre jours par semaine associé à :
- Chlorure de potassium : 1 g par jour.

Résultats :

A son entrée, ce malade avait une diurèse à 500 cm³ par jour; au bout de quatre jours de traitement, il ne présentait que 600 cm³ (il faut signaler que ce malade n'avait pas de rétention d'urine).

Au total : mauvais résultat.

• OBS. N° 2 : Madame M... Henriette, soixante-seize ans

Entrée dans le Service pour dyspnée, toux, bronchites fréquentes, ronchus aux deux bases et œdèmes malléolaires de moyenne importance.

- Urée sanguine : 0,35 g.
- Ionogramme : sodium, 138 mEq; potassium, 3,2 mEq (1) donc normal.
- E.C.G. : insuffisance cardiaque globale.
- Radio du thorax : trame accentuée, signe de péri-bronchite avec comblement des culs-de-sac.

Traitement :

- Benzthiade : 100 mg par jour, trois jours par semaine.
- Chlorure de potassium : 1 g par jour.

Associés à :

- Théophylline intra-veineuse.
- Antibiotiques.
- Sulfamides *per os*.

Résultats :

Alors qu'à son entrée, cette malade présentait une diurèse à 0,900 l, le volume d'urine quotidien est passé, au bout de trois jours, à 1,700 l.

Les œdèmes ont complètement disparu au bout de neuf jours.

(1) Il faut signaler qu'une réponse normale pour le laboratoire qui a pratiqué tous nos examens est :

- sodium : 135 à 140 mEq;
- potassium : 3 à 3,5 mEq.

On notait également une nette amélioration des signes stéthacoustiques et radiologiques. Enfin, le bilan électrolytique de sortie était inchangé.

Au total : résultat très satisfaisant.

• OBS. N° 3 : Madame A... Rachel, soixante-six ans

Entrée dans le Service pour insuffisance cardiaque et rénale, avec œdèmes extrêmement importants, signes d'encombrement des deux champs pulmonaires, cyanose extrême et obésité. Enfin, cette malade était amputée de la jambe droite car elle présentait par ailleurs une artérie des membres inférieurs.

— Urée : 0,50 g.

— Ionogramme normal.

— E.C.G. : insuffisance cardiaque globale.

Nous avons fait faire, d'autre part, un examen cyto-bactériologique des urines qui montrait la présence de colibacilles, un débit minute des hématies à 1.386 et des leucocytes à 2.123.

— Albumine urinaire : 0,20 g par litre.

Traitement :

— Benzthiazide : 100 mg par jour, trois jours par semaine, associée à :

— Théophylline.

— Furadoïne*.

— Antibiotiques *per os*.

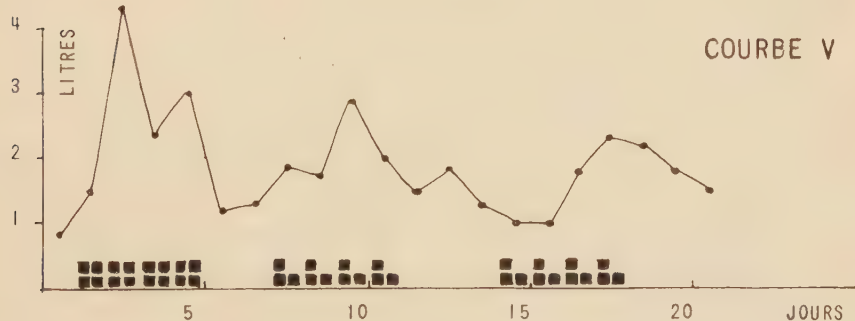
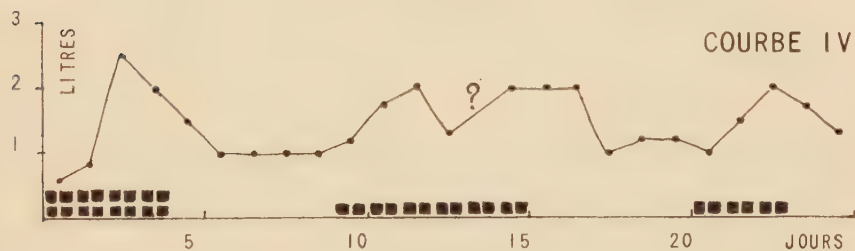
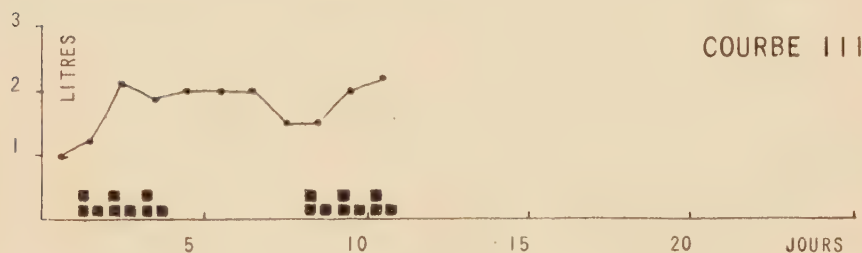
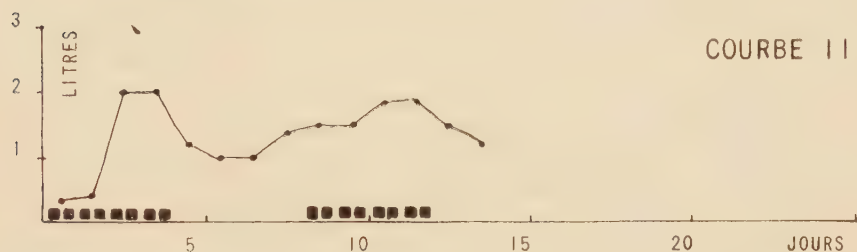
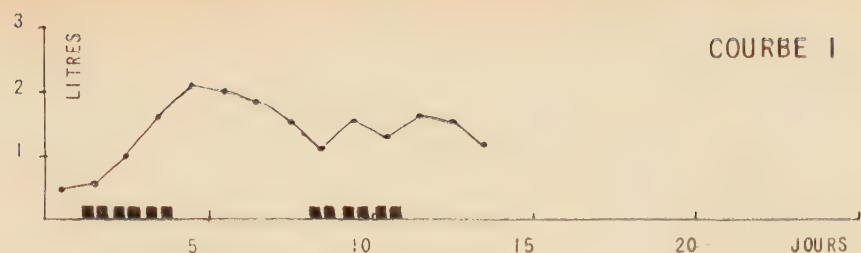
Résultats (courbe d'urine n° I) :

Perte de poids en onze jours : 9 kg.

Au total : résultat très satisfaisant et kaliémie inchangée à la sortie de la malade.

• OBS. N° 4 : Monsieur H... Pierre, cinquante-deux ans

Entré dans le Service pour œdèmes des membres inférieurs avec arythmie par fibrillation auriculaire associée à une cirrhose ascitique d'origine éthylique, cirrhose qui, vraisemblablement, se joint à la cardiopathie pour provoquer les œdèmes.



■ REPRESENTE 50 mg DE BENZTHIAZIDE

A l'examen clinique, on pouvait noter une matité des deux bases, et aux examens complémentaires :

- Urée : 0,61 g.
- Ionogramme normal.
- Radio du thorax montrant quelques signes de péri-bronchite.

Traitement :

D'abord traité par :

- Hydrochlorothiazide associée à :
- Digitaline : 15 gouttes par jour pendant cinq jours.

Devant l'échec de ce traitement, on est alors passé à la :

- Benzthiazide : 100 mg par jour, trois jours par semaine.
- Potassium : 1 g.

On a alors assisté à une fonte des œdèmes avec assèchement presque total de l'ascite, cette action ayant débuté quatre jours après la mise en route de ce second traitement.

A sa sortie, au bout de trois semaines, ce malade était complètement sec et son ionogramme était inchangé.

Donc, là encore, résultats satisfaisants avec kaliémie respectée.

• OBS. N° 5 : Madame F... Henriette, cinquante-deux ans

Entrée dans le Service pour œdèmes de moyenne importance avec angor et signes d'insuffisance cardiaque gauche.

- Urée : 0,5 g.
- E.C.G. : petits signes d'ischémie avec insuffisance cardiaque globale.
- Ionogramme : normal.
- Radio du thorax : légère surcharge des deux bases.

Traitement :

- Benzthiazide : 100 mg par jour, trois jours par semaine, non accompagnée de potassium.
- Antivitamine K.
- Vaso-dilatateur coronarien.
- Théophylline.

Résultats :

Médiocres.

On note cependant une diminution des œdèmes trois jours après la mise en route du traitement et, au bout d'une semaine, une perte de poids de 1,500 kg.

• OBS. N° 6 : Monsieur D... Gaston, cinquante-huit ans

Entré dans le Service pour œdèmes des membres inférieurs avec surcharge des deux bases, associés à un mœlena qui n'a pas fait sa preuve malgré toutes les investigations cliniques et para-cliniques.

— Urée : 0,21 g.

— E.C.G. : surcharge ventriculaire droite.

— Ionogramme : sodium, 140 mEq; potassium, 3,4 mEq.

— Radio du thorax : normale.

Traitement :

— Benzthiazide : 100 mg par jour, quatre jours par semaine, associée à :

— Potassium : 1 g.

Résultats (courbe d'urine n° II) :

Comme toujours, nous pouvons constater que l'action débute au troisième jour du traitement par le diurétique.

Ce malade est sorti du Service complètement asséché après deux semaines de traitement; quant à son potassium, il était inchangé.

• OBS. N° 7 : Monsieur B... Auguste, cinquante-neuf ans

Entré dans le Service pour cœur pulmonaire chronique, congestion des bases et cyanose avec retentissement sur la grande circulation, notamment œdèmes, lames d'ascite, hépatomégalie et oligurie.

Examens complémentaires :

— Urée : 0,25 g (malgré l'oligurie).

— Radio du thorax : cardiomégalie diffuse avec grosse surcharge des deux champs pulmonaires.

— E.C.G. : insuffisance cardiaque globale à prédominance gauche.

Traitement :

— Benzthiazide : 100 mg par jour, quatre jours par semaine, associée à :

- Potassium : 1 g.
- Antibiotiques.
- Théophylline.

Résultats :

Moyennement satisfaisants.

On assiste à une diminution très lente des œdèmes et la diurèse qui était à 200 cm³ à son entrée passe après quatre jours de traitement à 800 cm³ la première semaine et à 1,200 l la deuxième semaine.

• OBS. N° 8 : Madame A... Marguerite, soixante-quatre ans

Nous ne ferons que citer l'observation de cette malade qui présentait une cardiopathie œdémateuse associée à un cancer du péritoine. En effet, nous n'avons obtenu qu'une diurèse à 500 cm³ les deux premières semaines et un clocher à un litre à la reprise du traitement la troisième semaine.

Bien qu'elle n'entre pas tout à fait dans ce groupe d'observations, nous citerons cependant l'observation suivante :

• OBS. N° 9 : Monsieur S... Marcel, soixante-seize ans

Traité par 150 mg de benzthiazide par jour.

Il est entré dans le Service pour asthme et insuffisance cardiaque avec tachycardie, *œdèmes considérables des membres inférieurs* et encombrement des deux bases.

- Urée : 0,21 g.
- Ionogramme : normal.
- E.C.G. : insuffisance cardiaque gauche avec petite ischémie.
- Radio du thorax : montrant un élargissement de l'ombre cardiovasculaire, notamment au niveau des arcs inférieurs droit et gauche, avec épaississement des travées para-cardiaques.

Traitement :

— Benzthiazide : 150 mg par jour, trois jours par semaine, précédée d'un traitement par :

— Digitaline : 15 gouttes par jour pendant trois jours.

Traitement associé : perfusion de 250 cm³ par jour de sérum glucosé contenant :

— 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone;

— 1 million de pénicilline;

— 10 cm³ de novocaïne;

— Théophylline.

Résultats (courbe d'urine n° III) :

Nous pouvons constater une disparition des œdèmes, dix jours après son entrée, soit huit jours après le début du traitement par la Benzthiazide.

Ici encore, très bon résultat avec, comme dans tous les autres cas, ionogramme inchangé à la sortie et notamment kaliémie invariable bien que ce malade n'ait pas reçu de chlorure de potassium.

— II —

Devant les résultats variables obtenus chez ce premier groupe de malades et compte tenu des perturbations infimes de la kaliémie, nous avons alors cherché à intensifier l'action de la Benzthiazide en en modifiant la posologie.

• OBS. N° 10 : Monsieur T... Fernand, cinquante-neuf ans

Entré dans le Service en œdème subaigu du poumon chez un malade présentant une insuffisance cardiaque globale à prédominance droite avec :

— cyanose;

— dyspnée intense;

— volumineux œdèmes récidivant des membres inférieurs;

— gros foie accordéon (à son entrée, débordant le grill costal de six travers de doigt).

Il avait déjà été traité de nombreuses fois par divers diurétiques en cures discontinues associés à :

- digitaline;
- corticoïdes;
- anticoagulants;
- antibiotiques.

Examens complémentaires :

- Urée : 0,43 g.
 - E.C.G. : hypertrophie ventriculaire droite.
 - Radio du thorax : stase bilatérale avec augmentation diffuse de l'ombre cardiaque.
 - Numération montrant une polyglobulie à 5.068.000 globules rouges.
 - Réserve alcaline à 74 volumes.
 - pH sanguin artériel : 7,34.
 - PCO_2 artériel : 74 mm de Hg.
- Donc, nette désaturation avec acidose (2).

Traitement :

Benzthiazide : 200 mg par jour pendant quatre jours, puis après arrêt de six jours; 100 mg par jour pendant six jours, enfin après nouvel arrêt d'une semaine, 100 mg par jour, trois jours par semaine.

A ce traitement était associé :

- Potassium : 1 gramme.
- Digitaline : 15 gouttes par jour, trois jours par semaine.
- Cortancyl* : 15 mg par jour.
- Antivitamine K.
- Antibiotiques.

Résultats (courbe d'urine n° IV) :

Comme nous pouvons le constater, réponse retardée (trois jours) mais très satisfaisante.

Il faut noter que les œdèmes ont commencé à régresser après quatre jours de traitement; de même, le foie ne débordait plus que de deux travers de doigt au bout de quinze jours.

(2) Nous rappelons que la normale est : pH sanguin artériel : 7,43; PCO_2 : 58 mm de Hg et PO_2 : 40 mm de Hg.

Enfin, à la sortie, le malade avait une kaliémie normale, l'hépatomégalie avait complètement disparu ainsi que les œdèmes. A la radio, l'ombre cardiaque avait très nettement diminuée de volume.

• OBS. N° 11 : Monsieur M... André, cinquante-cinq ans

Entré dans le Service pour cardiopathie ancienne chez un malade rhumatisant. A l'examen :

- œdèmes importants;
- hépatomégalie;
- cœur en arythmie.

Examens complémentaires :

- Urée : 0,32 g.
- E.C.G. : arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- Radio : péri-bronchite des deux bases.
- Ionogramme : normal.

Traitement :

- Benzthiazine : 100 mg par jour pendant six jours.
- Digitaline : 5 gouttes par jour, quatre jours par semaine.
- Antibiotiques.

Résultats :

Moyennement satisfaisants; en effet, au bout de cinq jours de traitement, on avait une diurèse à 1,500 l seulement. Ce n'est qu'à la deuxième cure qu'on a obtenu une diurèse à 1,800 l.

Enfin, résultats toujours identiques en ce qui concerne la kaliémie.

• OBS. N° 12 : Monsieur A... Georges, trente-cinq ans

Entré dans le Service pour septicémie à entérobactère pigmentogène ayant entraîné une défaillance cardiaque avec œdèmes des membres inférieurs et surcharge pulmonaire à type d'œdème subaigu.

Mis à part les examens liés directement à la septicémie, nous citerons :

- Urée : 0,21 g.
- Ionogramme : sodium, 140 mEq; potassium, 2,8 mEq.

Ceci le jour de la mise en route du traitement diurétique.

Traitement :

Outre :

- Digitaline.
- Adrénaline.
- Antibiotiques, etc.

Ce malade a reçu :

- Benzthiazide : 100 mg par jour pendant six jours, associée à :
- Potassium : 1 g.

Le résultat a été assez bon. En effet, le malade urinait 2 litres au bout de quatre jours de traitement diurétique. Quant au potassium, il était remonté le sixième jour à 4,5 mEq.

• OBS. N° 13 : Monsieur B... Louis, soixante-quinze ans

Entrant pour gros œdèmes des membres inférieurs avec insuffisance cardiaque globale chez un malade porteur d'un néo de la prostate sans rétention d'urine.

- Urée : 0,25 g.
- E.C.G. : microvoltage sans autre signe bien important.
- Radio : cardiomégalie très importante avec stase dans les deux champs pulmonaires.

Nous ne parlerons pas de son ionogramme, ce malade étant décédé d'une flambée métastatique avant que l'on ait pu faire un contrôle électrolytique terminal.

Traitement :

Outre les hormones femelles, ce malade recevait :

- Digitaline : 15 gouttes par jour, quatre jours par semaine.
- Benzthiazide : 150 mg par jour pendant cinq jours. Arrêt de dix jours. Reprise à 100 mg par jour, trois jours par semaine.

Résultats :

Satisfaisants au point de vue diurèse.

Alors que ce malade n'urinait que 0,800 l avant le traitement, il présentait quatre jours après la mise en route de celui-ci une diurèse de 2 l et trois jours après la seconde cure : 1,500 l. Quant aux œdèmes, ils avaient disparu en neuf jours.

• OBS. N° 14 : Monsieur L... Auguste, soixante-quatre ans

Entré dans le Service pour *œdèmes considérables* associés à un anasarque avec dyspnée importante et tachyarythmie.

Examens complémentaires :

- Urée : 0,30 g.
- Radio montrant une congestion des deux bases avec épanchement pleural et élargissement important de l'ombre cardiaque, ainsi que du pédicule.
- Ionogramme : sodium, 137 mEq; potassium, 3 mEq.
- Réserve alcaline : 64 volumes.
- Anémie à 2 millions avec hémodilution.
- E.C.G. : montrant simplement des signes d'insuffisance coronaire et un microvoltage.

Traitement :

- Benzthiazide : 150 mg par jour pendant six jours.
- Digitaline : 20 gouttes par jour, quatre jours par semaine.
- Pas de potassium.

Résultats :

Très intéressants. En effet, au bout de trois jours de traitement, on obtenait un passage de 500 à 2.000 cm³ par jour. Quant au potassium, il était après dix jours de séjour à l'hôpital à 3,2 mEq.

Nous n'avons pu, hélas, prescrire une seconde cure de diurétiques, ce malade ayant signé sa feuille de sortie. Néanmoins, il y avait une très nette amélioration clinique; le nouveau bilan complémentaire, lui, n'était pas encore fait.

• OBS. N° 15 : Monsieur V... Henri, soixante-cinq ans

Entré dans le Service pour insuffisance cardiaque avec gros œdème chez un malade présentant une rétention aiguë d'urine due à un adénome prostatique.

Examens complémentaires :

- Urée : à son entrée, 1,90 g (liée à sa rétention).

— Radio : grosse hypertrophie de toute l'image cardio-vasculaire, notamment de l'arc inférieur gauche avec opacité des deux bases.

— Ionogrammes : répétés régulièrement, toujours normaux.

Traitement :

— Digitaline : 15 gouttes par jour, quatre jours par semaine.

— Antibiotiques.

— Sonde vésicale à demeure.

— Benzthiazide : 200 mg par jour, quatre jours par semaine, sans potassium.

Résultats (courbe d'urine n° V) :

Donc, comme nous pouvons le lire, là encore diurèse très importante dès le troisième jour de l'administration du diurétique. Disparition complète des œdèmes en dix jours. A sa sortie, ce malade n'avait plus qu'une urée à 0,30 g, et les examens urinaires étaient normaux, de même que la kaliémie.

• OBS. N° 16 : Madame L... Annie, soixante-seize ans

Entrée également pour œdèmes des membres inférieurs chez une insuffisante cardiaque.

Examens complémentaires :

— Urée : 0,35 g.

— E.C.G. : montrant une insuffisance cardiaque droite.

— Radio : diminution de transparence des deux bases.

Traitement :

— Benzthiazide : 150 mg par jour, six jours, puis trois jours par semaine.

— Potassium : 1 g.

— Antibiotiques.

— Théophylline.

Résultats :

Diurèse à 1,700 l, quatre jours après le début du traitement, et ceci jusqu'à la fin de la première cure, avec reprise à la seconde. Entre les deux cures, la malade urinait 1,100 l.

• OBS. N° 17 : Madame D., Catherine, quatre-vingt-deux ans

Entrée pour très gros œdèmes des membres inférieurs avec cyanose, dyspnée et, à l'examen, encombrement des deux champs et rythme à trois temps.

— Urée : 0,60 g.

— E.C.G. : arythmie complète par fibrillation auriculaire et petite ischémie (cette malade avait déjà fait des infarctus).

— Ionogramme : normal.

Traitement :

— Benzthiazide : 150 mg par jour pendant onze jours, puis cures discontinues trois jours par semaine.

— Digitaline : 15 gouttes par jour, trois jours par semaine.

— Antibiotiques.

Résultats :

Bien que cette malade soit décédée dans le Service d'un nouvel infarctus du myocarde, sa courbe d'urine était très satisfaisante; en effet, elle montrait une diurèse à 2,300 l après six jours de traitement et ses œdèmes avaient pratiquement disparu au bout de huit jours.

• OBS. N° 18 : Madame B., Jeanne, quatre-vingt-un ans

Nous ne ferons que citer cette observation, cette malade étant décédée au bout de quinze jours. De plus, nous n'avons pu faire de courbe d'urine étant donnée l'incontinence sphinctérienne qu'elle présentait. Néanmoins, il faut signaler qu'avec un traitement de 150 mg de benzthiazide par jour pendant six jours, les gros œdèmes, qu'elle présentait, avaient complètement disparu au bout de dix jours et là encore la kaliémie était normale.

EN RÉSUMÉ

Nous avons d'abord constaté que la benzthiazide prescrite à une dose de 100 mg par jour ne donnait que des résultats moyens. Sur 8 observations, 3 ont fourni des résultats négatifs et 5 des résultats médiocres.

Cependant, l'on a pu dès lors remarquer qu'en règle générale, lorsqu'une action s'est faite sentir, elle n'est apparue qu'après au moins trois jours de traitement.

Bien plus intéressantes sont les données que l'on peut tirer de notre second groupe d'observations.

1° Lorsque nous avons prescrit une dose de 150 mg par jour pendant cinq à six jours au moins, la diurèse obtenue était généralement aux alentours de 1,500 l.

2° Lorsqu'il était prescrit une dose d'attaque de 200 mg par jour pendant au moins quatre jours, suivie de cures discontinuées à des doses moins élevées, la diurèse atteignait alors des volumes beaucoup plus importants, y compris lors des reprises du traitement (*obs. n°s 10, 13, 14, 15*).

3° Qu'il s'agisse de l'un ou l'autre cas, il faut noter l'action nettement plus satisfaisante du produit lorsque celui-ci est associé aux digitaliques. Cela du reste n'a rien d'étonnant, étant donné, rappelons-le, l'action et cardiaque et diurétique de ceux-ci (cf. chapitre « Diurétiques à action extra-rénale »).

D'autre part, là encore, est bien mis en évidence l'action retardée du diurétique : le premier clocher important n'apparaissant en moyenne qu'au bout de trois jours (cf. *courbes d'urine*).

Enfin, redisons-le, nous n'avons jamais observé de troubles électrolytiques; même, au contraire, dans certains cas, nous avons assisté à une remontée de la kaliémie en cours de traitement (*obs. n^{os} 2, 12, 14*).

Quant à la tolérance, elle nous a semblé excellente, puisque nous nous sommes même permis de prescrire de la benzthiazide à des malades ayant un taux d'urée anormalement élevé et ceci sans préjudice et sans aggravation du bilan rénal (*obs. n^{os} 4, 15, 17*).

CONCLUSION

Au terme de cette étude qui a porté, rappelons-le, sur 29 cas de cardiopathie œdémateuse traités par la Benzthiazide, nous pouvons noter l'excellent effet diurétique du produit. Nous constatons aussi sa très bonne tolérance, notamment rénale, quels que soient l'âge, le sexe et les affections intercurrentes chroniques ou aiguës que présentaient ces malades; indiquons cependant que, n'ayant eu qu'un seul cas de cirrhose éthylique associée, nous ne pouvons généraliser à cette catégorie de malades.

Il semble qu'un effet optimal soit obtenu avec une posologie comportant une dose d'attaque aux alentours de 200 mg, suivie de cures discontinues à une dose moindre (100 mg environ), associée bien entendu à un régime désodé; cette action paraissant favorisée par l'association aux digitaliques.

Il faut d'autre part signaler que l'augmentation de la diurèse ne se produit qu'après un temps de latence de trois jours.

Enfin, caractéristique importante de ce diurétique, nous n'avons jamais constaté de chute de la kaliémie. Il nous semble cependant sage de lui associer du chlorure de potassium lors d'un traitement hors d'une surveillance constante, comme elle peut être pratiquée en milieu hospitalier.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DE GENNES

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- BRICKER (N.S.) et WESSON Jr (L.G.). — Les concentrations plasmatiques d'électrolytes chez les cardiaques ambulatoires. (*Circulation*, mai 1953, n° 5, 687-689.)
- CHINI (V.). — Le mécanisme biologique de la retention de sel et son importance dans la pathogénie des œdèmes cardiaques. (*Minerva méd.*, 10 février 1957, n° 12, 425-436.)
- DAVIS (J.O.). — Le mécanisme de la retention hydro-salée dans l'insuffisance cardiaque. L'importance de l'Aldostérone. (*Am. J. Méd.*, sept. 1960, n° 3, 486-507.)
- ESCHI et SAIKO (G.). — Recherches comparées sur les salidiurétiques dans le traitement de la décompensation cardiaque. (*Wien. Klin. Wschr.*, 19 mai 1961, n° 20, 353-356.)
- FABRE (F.). — Physio-pathologie des œdèmes des cardiaques. (*Acta cardiol.*, 1962, n° 5, 496-509.)
- FABRE (J.). — Les œdèmes cardiaques. (*Vie Méd.*, avril 1954, n° 4, 347-354.)
- ESKWITH (I.S.), LAWRENCE (J.J.) et Mc LOUGHLIN (T.). — Potassium urinaire et teneur en sodium du régime chez les cardiaques sous-diurétiques oraux. (*Am. J. Cardiol.*, fév. 1962, n° 2, 194-202.)
- FRANK (M.N.), DREIFUS (L.S.) et BELLET (S.). — Les influences hormonales et électrolytiques dans la défaillance cardiaque congestives. (*Ann. J. Méd. Sc.*, juin 1955, n° 6, 638-650.)
- FRIEDBERG (C.K.). — Le traitement de l'insuffisance cardiaque et l'utilisation des diurétiques. (*J.A.M.A.*, 24 déc. 1960, n° 17, 2129-2131.)

- GOULET (Y), LEBŒUF (B.) et JOHNSON (R.). — Physiopathologie de l'œdème cardiaque. (*Union med.*, Canada, déc. 1958, n° 12, 1532-1539.)
- GUEDON (J.). — Le traitement des œdèmes cardiaques par les nouveaux diurétiques. (*Gaz Méd. de France*, 21 juin 1961, n° 12, 1591-1598.)
- KUTZ ECHAVE (R.). — Pathogénie de l'œdème d'origine cardiaque et son traitement par les diurétiques. (*Rev. Clin. espagn.*, 31 mai 1960, n° 4, 241-251.)
- LAROCHE (Cl.) et ETIENNE (J.P.). — Les nouveaux diurétiques. (*Revue du Prat.*, 21 avril 1962, n° 12, 1225-1292.)
- LATRILLE (Cl.). — Indications et choix des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque. (*Concours Méd.*, 3 mars 1962, n° 8, 1310-1312.)
- MOUQUIN (M.). — Indications et choix des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque. (*Presse Méd.*, 18 mars 1961, n° 13, 595-597.)
- MULLER (A.F.). — Le Métabolisme de l'eau dans l'insuffisance cardiaque. (*Schweiz-Med. Wsch.*, 7 juil. 1962, n° 27, 836-842.)
- PERRIN (A.) et FROMENT (R.). — Les spiro lactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. (*Lyon Méd.*, 21 mai 1961, n° 21, 1197-1215.)
- ROMANI (J.D.) et KUTTNER (H.). — L'état actuel des thérapeutiques diurétiques au cours des œdèmes de l'insuffisance cardiaque. (*Concours Méd.*, 7 nov. 1959, n° 45, 4797-4806.)
- SCHWARTZ (W.B.), RELMAN (A.S.) et LEAF (A.). — Administration « per os » d'un puissant inhibiteur de l'anhydrase carbonique : le « Diamox ». Son emploi comme diurétique chez les malades présentant une défaillance cardiaque aiguë due à un cœur pulmonaire. (*Ann. Int. Méd.*, janv. 1955, n° 1, 79-89.)
- SERRADIMIGNI (A.), ANDRIAC (M.), FRANÇOIS (G.), BILLE (J.) et MALATERRE (H.). — Diurétiques, salidiurétiques et potassium chez les cardiaques. (*Gaz Méd. de France*, 10 juin 1962, n° 11, 1889-1893.)

SOUFFLET (H.). — Action d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, l'acétazolamide (Diamox) sur les œdèmes et plus particulièrement sur les œdèmes d'origine cardiaque. (*Thèse*, Paris, mars 1956, n° 201, 46 p.)

SOULIÉ (P.), MORIN (B.), PARIENTE (R.), CERF (F.) et BENASERRAF (A.). — Etude clinique d'un nouveau diurétique sulfamidé dans l'insuffisance cardiaque. (*Sem. Hôp.*, Paris, 14-20 sept. 1961, n°s 52-53, 2553-2564.)

WARENBourg (H.) et LE KIEFFRE (J.). — Essai d'un nouveau salidiurétique : la Benzthiazide P 1393. (*Lille Méd.*, 1962, n° 7, 630-638.)

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	11
Etude physiologique	12
Etude pharmacologique	20
Etude clinique	23
En résumé	38
Conclusion	41
Bibliographie	43

